

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 503 561

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 24499**

(54) Film flexible continu à usage cosmétique et pharmaceutique contenant des polypeptides.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 7/48, 37/02.

(22) Date de dépôt 30 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 13 avril 1981, n° 06/253 739.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 15-10-1982.

(71) Déposant : Société dite : SETON COMPANY, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Gheorghe Cioca.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne des films continus flexibles contenant des polypeptides. Des polypeptides renfermant des polyaminoacides se sont révélés utiles dans les domaines des produits cosmétiques et des produits pharmaceutiques. Il est reconnu que les polypeptides présents dans la formulation de cosmétiques confèrent un effet bénéfique à des crèmes et à des préparations appliquées topiquement. Les polypeptides sont normalement formulés en de telles crèmes et préparations topiques et la préparation est appliquée sous une forme fluide pouvant rester au contact de la peau de l'utilisateur pendant une durée prédéterminée. Parmi les polypeptides qui se sont révélés utiles, on mentionne les polyaminoacides dérivés de protéines et les protéines elles-mêmes. Deux protéines particulièrement utiles qui ont été incorporées à des cosmétiques sont le collagène et l'élastine, ainsi que leurs dérivés. On a constaté que le collagène exerçait des effets avantageux lorsqu'il était appliqué topiquement en même temps que les polyaminoacides qui en dérivent. De même, l'élastine a été proposée et utilisée dans de telles préparations cosmétiques.

Selon un autre aspect, on a trouvé que lorsque du collagène était formulé avec des antiseptiques et d'autres matières similaires, il favorisait la guérison de la peau et activait plus particulièrement la guérison de brûlures. De telles préparations pharmaceutiques nécessitent un environnement stérile pour leur production depuis le moment de leur élaboration jusqu'au moment où elles sont appliquées à un brûlé. Par conséquent, des précautions extrêmes doivent être prises lors de l'élaboration et du transport pour garantir la stérilité du produit.

Il est depuis longtemps désirable de trouver une préparation contenant des polypeptides facile à mettre en oeuvre à une dose réglée, au moyen d'une matière commodément appliquée. Toutefois, à cause du haut poids moléculaire de polypeptides et de leur structure chimique particulière, il a été difficile d'en former des films,

parce qu'ils tendent à être cassants et difficiles à appliquer. En outre, tout film contenant des polypeptides destiné à l'application topique doit être extrêmement flexible pour épouser le contour de la région particulière du corps à traiter.

La présente invention propose des polypeptides sous la forme d'un film continu qui est tenace et flexible et qui permet le transfert des polypeptides sur la peau de la personne devant être traitée.

Un film continu flexible est formé d'un mélange d'un polypeptide, d'un plastifiant et d'un polymère flexible filmogène. Lorsque le film est humidifié, il exsude le polypeptide.

Le terme "polypeptide" utilisé dans le présent mémoire désigne des polyaminoacides dérivés d'une protéine ainsi que les protéines elles-mêmes. Les polyaminoacides utiles dans la mise en oeuvre de l'invention sont les polyaminoacides qui ont un poids moléculaire d'au moins 5000. De préférence, les polyaminoacides sont dérivés du collagène.

Le collagène constitue le tissu conjonctif et représente le type principal de protéine fibreuse chez les vertébrés supérieurs. Le collagène existe dans son état naturel sous la forme d'une hélice de triples chaînes avec une périodicité constante entre des triples chaînes alignées. La configuration en triple hélice du collagène est parfois appelée fibrille et les fibrilles s'alignent avec une périodicité axiale d'environ 64,0 nm.

Chez les jeunes animaux, il existe une faible réticulation intermoléculaire ou interfibrillaire qui confère un certain degré de solubilité au collagène. Toutefois, pendant le processus de vieillissement, une réticulation à la fois intermoléculaire et interfibrillaire a lieu, rendant ainsi le collagène insoluble. En vue de traiter du collagène insoluble pour former des polyaminoacides, les longues chaînes doivent être rompues en même temps que les liaisons intermoléculaires et interfibrillaires. Ces polyaminoacides dérivés du collagène

sont formés par digestion enzymatique de la protéine de manière à produire des oligopeptides à chaîne courte, c'est-à-dire des polyaminoacides. Un autre procédé de formation de polyaminoacides à partir de collagène est le procédé décrit dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 113 694 déposée le 21 janvier 1980 au nom de Gheorghe Cioca et collaborateurs, intitulée "Oligopeptides Derived From Collagen". Dans ce procédé de production de polyaminoacides, du collagène est hydrolysé pour former des oligopeptides dans une plage de poids moléculaire d'environ 5000 à 20 000. Ce mode opératoire préféré donne des polyaminoacides qui sont sensiblement purs et qui sont utiles dans la mise en oeuvre de l'invention, tant dans des applications cosmétiques que dans des applications pharmaceutiques. En plus des polyaminoacides, du collagène soluble sous sa forme propre peut être incorporé au film continu de l'invention. Ainsi, le collagène qui est présent chez les jeunes animaux peut être incorporé avantageusement au film tandis que lorsque le collagène provient de vieux animaux, il doit être traité pour former un produit soluble. Un tel procédé de formation de collagène soluble est décrit dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 074 738 déposée au nom de Gheorghe Cioca et intitulée "Process for Preparing Macromolecular Biologically Active Collagen". Conformément au procédé décrit dans ladite demande, on prépare du collagène soluble qui peut être aisément incorporé au film continu conformément à la présente invention.

De préférence, les polyaminoacides sont incorporés au film en proportion de 25 à 75 % en poids et notamment de 40 à 60 % en poids. Lorsque du collagène soluble est incorporé au film, il est présent en proportion de 3 à 5 % en poids.

Les plastifiants utiles dans la mise en oeuvre de l'invention comprennent ceux qui sont hydrosolubles et de préférence non irritants localement, et qui ont de hauts points d'ébullition, c'est-à-dire au-dessus de 150°C. Des exemples de plastifiants pouvant être

utilisés dans la mise en oeuvre de l'invention sont le glycérol, le dipropylèneglycol, le diéthylèneglycol, etc. De préférence, les plastifiants sont présents en une proportion de 20 à 40 % en poids et notamment de 30 à 40 % en poids. Le plastifiant est nécessaire pour que le film continu soit flexible pendant la mise en oeuvre et le transport et pour qu'il conserve sa flexibilité pendant l'usage. D'autres plastifiants connus de l'homme de l'art peuvent aussi être utilisés, du moment qu'ils confèrent au film la flexibilité désirée et qu'ils sont hydrosolubles et non volatils.

Le polymère filmogène utile dans la mise en oeuvre de l'invention est un polymère qui est également hydrosoluble et qui est capable de former une solution homogène avec le polypeptide et le plastifiant dans l'eau. Un polymère très apprécié est l'alcool polyvinylique. On préfère l'alcool polyvinylique à cause de sa solubilité dans l'eau chaude et de son insolubilité dans l'eau froide. Ainsi, l'alcool polyvinylique peut être dissous dans l'eau en même temps que le plastifiant et le polypeptide et la solution est chauffée pour former un mélange pouvant s'écouler. Après la formation du film et l'évaporation subséquente de l'eau et d'autres solvants qui peuvent être présents dans le mélange, le polymère forme un film flexible tenace conjointement avec le polypeptide et le plastifiant. Au contact d'eau froide, l'alcool polyvinylique ne se dissout pas mais le polypeptide est mobilisé et passe par exsudation, du film sur la peau de la personne qui est traitée. En outre, bien que l'alcool polyvinylique soit soluble dans l'eau, il n'a pas une acidité ou une basicité suffisante pour réagir avec la peau d'une manière préjudiciable. De préférence, le polymère filmogène est présent en une proportion de 10 à 20 % en poids.

Dans un exemple représentatif de formulation et de mode opératoire pour la préparation du film continu flexible conformément à l'invention, on prépare une solution aqueuse à 5-15 % en poids de polymère filmogène.

En plus de l'eau, on peut ajouter d'autres solvants tels que le méthanol, l'éthanol, le butanol, etc. La solution du polymère est mélangée avec une solution du polypeptide et, dans le cas de polyaminoacides, avec une solution à 30 % des polyaminoacides dans l'eau et, le cas échéant, dans un alcool inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone. Le plastifiant est ajouté ensuite et les composants forment une solution ou une dispersion homogène. La solution ou dispersion peut ensuite être appliquée par des techniques classiques, et l'eau et l'autre solvant (alcool en l'occurrence) sont évaporés pour former le film continu flexible. L'application de la solution ou de la dispersion sur un papier arrachable, au moyen d'un rouleau d'impression, constitue un exemple de tels procédés. Le film ainsi appliqué peut être stratifié par voie humide sur une matière poreuse non tissée ou tissée et le composite peut être séché jusqu'à ce qu'il soit débarrassé du solvant et de l'eau. Après le séchage, le composite peut être recouvert d'une solution et séché pour former un film de l'épaisseur désirée.

La matière tissée ou non tissée confère son intégrité au film final, en renforçant sa résistance mécanique et sa ténacité en vue de l'expédition et de l'utilisation. La matière non tissée peut être sous la forme d'un tulle ou d'un mince voile de fibre naturelle ou synthétique et, de préférence, d'une fibre synthétique de "Nylon" ou similaire. La matière tissée ou non tissée a de préférence une épaisseur de 74 à 125 μm et un poids surfacique approximatif de 40,1 g/m².

D'autres procédés connus de l'homme de l'art en matière de revêtement peuvent être utilisés pour former le film flexible de l'invention.

D'autres détails de l'invention ressortent des exemples suivants.

EXEMPLE 1

On charge dans un récipient convenable : 100 parties en poids d'une solution à 8 % d'alcool polyvinylique dans un mélange d'eau et d'éthanol à 70/30 ; 100 parties

en poids d'une solution à 30 % de polyaminoacides dérivés du collagène ayant une plage de poids moléculaire de 2000 à 5000 dans un mélange eau/éthanol à 70/30 ; et 25 g de glycérol. Les ingrédients sont mélangés jusqu'à
5 consistance homogène à la température ambiante pour former un mélange physique de composants.

La solution ci-dessus est appliquée à l'aide d'un rouleau d'impression sur du papier de transfert "1-55 SCK-1" de Daubert, en une épaisseur de 0,127 mm
10 à l'état humide. Le papier revêtu est stratifié à l'état humide avec un polyester non tissé "Kendall" N° 9605 ayant les caractéristiques indiquées ci-après. Le composite ci-dessus est séché en 3 à 5 minutes à 85°C. Le composite est revêtu d'une couche de la même solution à l'aide
15 d'un rouleau d'impression, qui y a appliqué 0,305 mm de solution à l'état humide. L'échantillon est de nouveau séché pendant 5 à 10 minutes à 85°C. La matière est, là encore, revêtue de la même solution en une épaisseur d'environ 0,254 mm à l'état humide. L'échantillon est
20 séché pendant 10 minutes à 85°C et pendant 3 à 5 minutes à 149°C. Après séchage, on laisse refroidir la matière à la température ambiante et on la découpe en feuilles qu'on place sous emballage.

Dans une application particulière de l'invention,
25 des perforations sont pratiquées à la manière d'un masque afin que la matière puisse être utilisée comme masque facial cosmétique. Lorsque la matière est utilisée comme masque facial, elle est mouillée avec de l'eau froide et appliquée au visage. L'humidité provoque l'exsudation
30 des polypeptides du film et leur transfert au visage en même temps que le glycérol. L'alcool polyvinylique reste sous la forme d'un film continu et, après une période de 10 minutes à une heure d'application au visage, le masque est retiré.

35 EXEMPLE 2

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 à la différence que 3,5 parties, sur la base du poids de la matière en feuille, de collagène macromoléculaire

biologiquement actif produit conformément à l'exemple 1 de la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 074 738 précitée sont ajoutées sous la forme d'une solution à 2,75 % dans le dipropylèneglycol. Le film flexible continu préparé conformément à l'exemple 2 peut aussi être utilisé comme masque facial cosmétique.

EXEMPLES 3, 4 et 5

On répète le mode opératoire de l'exemple 2 à la différence qu'on incorpore à la solution, avant l'application du revêtement, 0,00001 % de merthiolate pour l'exemple 3, d'iode pour l'exemple 4 et de sel d'argent de la sulfodiazine pour l'exemple 5. Les films continus flexibles sont découpés aux dimensions appropriées, humidifiés et utilisés pour panser des brûlures. Le collagène, dont l'intérêt est reconnu dans le traitement de brûlures, est libéré en une période atteignant environ 30 jours, favorisant ainsi la guérison de brûlures de la peau.

EXEMPLE 6

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 à la différence qu'on ajoute à la solution 3,5 parties en poids d'élastine. Le produit de l'exemple 6 peut être utilisé comme masque facial cosmétique.

En conséquence, la présente invention propose un film continu flexible contenant des polypeptides qui exsudent du film lorsque celui-ci est humidifié. Le film de l'invention peut être utilisé dans le traitement de brûlures et dans d'autres applications pharmaceutiques et cosmétiques.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif mais nullement limitatif et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

REVENDEICATIONS

1. Film continu flexible, caractérisé en ce qu'il consiste en un mélange physique :

- 5 d'un polypeptide ;
 d'un plastifiant ; et
 d'un polymère filmogène ;
 ledit film, lorsqu'il est humidifié, laissant
exsuder ledit polypeptide.

10 2. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le polypeptide est choisi
dans le groupe comprenant le collagène et des polypeptides
dérivés du collagène.

15 3. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le polypeptide est présent
en une proportion comprise dans une plage de 25 à 75 %
en poids, de préférence dans la plage de 40 à 60 %
en poids.

20 4. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le polymère filmogène est
présent en une proportion de 10 à 20 % en poids.

 5. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le polymère filmogène
est l'alcool polyvinylique.

25 6. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le plastifiant est présent
en proportion de 20 à 40 % en poids.

 7. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le plastifiant est présent
en proportion de 30 à 40 % en poids.

30 8. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le plastifiant est le
glycérol.

35 9. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce qu'il est monté sur un support,
de préférence en matière textile, notamment en une
matière non tissée.

 10. Film continu flexible suivant la revendica-
tion 1, caractérisé en ce que le polypeptide est choisi

2503561

9

dans le groupe comprenant l'élastine et des polypeptides
dérivés de l'élastine.

BEST AVAILABLE COPY